

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoterapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, 51014 Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	617-1792
1.4 Taotleja e-posti aadress	Dr Kersti Oselin, onkoloog PERH, EOÜ juhatuse liige Kersti.oselin@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	309R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Uue raviskeemi lisamine kopsuvähi kemoterapiakuur 309R teenuskoodi: pembrolizumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinat sisaldava kemoterapiaga metastaatilise mitte-lamerakk mitteväikerakk-kopsuvähi (ingl k <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Taotluse eesmärk on lisada Tervishoiuteenuste loetellu uus raviskeem kopsuvähi ravis:

Keytruda (pembrolizumab) kombinatsioonis pemtrekseedi ja platinat sisaldava kemoterapiaga metastaatilise mitte-lamerakk NSCLC esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

Keytruda (pembrolizumab) on taotletaval patsiendigrupil näidanud kliinilises uuringus Keynote 189 statistiliselt ja kliiniliselt olulist efektiivsust ja ohutust, ning vastav näidustus on heaks kiidetud nii FDA kui Euroopa Ravimiameti poolt 2018 aastal.

Keytruda (pembrolizumab) taotletud näidustus on soovitatud ESMO¹⁰ ja NCCN¹¹ ravijuhistes, mida detailsemalt on käsitletud taotluse punktis 5.2.

Keytruda (pembrolizumab) soovitatav annus on 200 mg, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel. Patsiente tuleb KEYTRUDAGA ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i> NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>Keytruda (pembrolizumab) kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava kemoterapiaga metastaatilise mitte-lamerakk NSCLC esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone ja kelle kasvajakoes on PD-L1 $\geq 1\%$.</p>																		
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>																			
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>																			
<p>Kopsuvähk on maailmas kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja, olles meestel vähihaigestumuses 1. kohal ja naistel 3. kohal. Vähisurmadest maailmas on kopsuvähk samuti esikohal¹. Eestis oli Vähiregistri andmetel 2015.a. seisuga kopsuvähk meestel vähihaigestumuses 2. kohal (568 juhtu) ja naistel 5. kohal (231 juhtu)². Kaugele arenenud kopsuvähi (IV staadium) 5-aasta elulemus on väga madal – 1,5%^{3,4}, varieerudes veidi histoloogilise tüübi alusel, nt adenokartsinoomi korral on see 4,4%³. Kopsuvähi sümptomid on mittespetsiifilised ja ilmnevad haiguse hilisemas staadiumis – köha, veriköha, valu rindkeres, düspnoe, väsimus, kaalulangus. Seetõttu diagnoositakse suurem osa kopsuvähi juhtudest hilises staadiumis^{5,6}.</p> <p>Kopsuvähil eristatakse kahte peamist tüüpi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • väikerakk (ingl k <i>small cell lung cancer; SCLC</i>), mida esineb 10-15% kopsuvähi juhtudest. Tegemist on agressiivse kuluga ja halva prognoosiga haigusega, mille korral on 72% juhtudest juba diagnoosimise hetkel kaugmetastaasidega. Nende haigete 5-aasta elulemus on 3%. • mitte-väikerakk (ingl k <i>non-small cell lung cancer; NSCLC</i>), mida esineb 85-90% juhtudest. Tegemist on heterogeense haigusega mitme erineva histoloogilise alatüübiga: <ul style="list-style-type: none"> - lamerakk NSCLC – 30% - mitte-lamerakk ehk adenokartsinoom NSCLC – 55% - harva esinev teisiti täpsustama NSCLC - <5%^{7,8} 																			
<p>Kopsuvähil on mitmeid molekulaarseid alatüüpe, mille esinemisel on efektiivne sihtmärkravi:</p>																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Molekulaarne tüüp</th> <th>Esinemissagedus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>teadmata või ROS1, RET geenid või MET amplifikatsioon</td> <td>53,8%</td> </tr> <tr> <td>KRASmut</td> <td>27%</td> </tr> <tr> <td>EGFRmut</td> <td>9,5%</td> </tr> <tr> <td>ALK</td> <td>3,7-7%</td> </tr> <tr> <td>PI3K</td> <td>2,6%</td> </tr> <tr> <td>BRAF</td> <td>1,7%</td> </tr> <tr> <td>HER2pos</td> <td>0,9%</td> </tr> <tr> <td>EGFR resistentne</td> <td>0,8%</td> </tr> </tbody> </table>	Molekulaarne tüüp	Esinemissagedus	teadmata või ROS1, RET geenid või MET amplifikatsioon	53,8%	KRASmut	27%	EGFRmut	9,5%	ALK	3,7-7%	PI3K	2,6%	BRAF	1,7%	HER2pos	0,9%	EGFR resistentne	0,8%	
Molekulaarne tüüp	Esinemissagedus																		
teadmata või ROS1, RET geenid või MET amplifikatsioon	53,8%																		
KRASmut	27%																		
EGFRmut	9,5%																		
ALK	3,7-7%																		
PI3K	2,6%																		
BRAF	1,7%																		
HER2pos	0,9%																		
EGFR resistentne	0,8%																		
<p><i>(Barlesi, et al. ASCO 2013 (updated data from congress presentation); NCCN Guidelines – NSCLC 2017)</i></p>																			

Eestis diagnoositi 2015 aastal 799 esmast kopsuvähijuhtu, 2011-2015 aastatel oli keskmiselt 816 esmasjuhtu². Eesti vähiregistri andmetel¹², moodustas mitte-lamerakk NSCLC kõigest esmaselt diagnoositud kopsuvähi juhtudest ajaperioodil 2010-14 meestel 42% ja naistel 65% (keskmine meestel ja naistel 48%). Hinnanguliselt kuni 70% diagnoositakse haigus IV staadiumis.

Euroopa Liidus on Keytruda (pembrolizumab) NSCLC patsientidel näidustatud järgmiselt (taotletav näidustus on allolevas nimekirjas esile toodud paksus kirjas):

- **KEYTRUDA** on monoterapiana näidustatud esimese rea ravina metastaatilise mitteväikerakkkopsuvähi (metastatic non-small cell lung carcinoma, NSCLC) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) \geq 50% ning kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.
- **KEYTRUDA kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinat sisaldava kemoterapiaga on näidustatud metastaatilise mittelamerakk-NSCLC esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.**
- KEYTRUDA on monoterapiana näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 \geq 1% TPS-iga ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinevad EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, peavad enne KEYTRUDAGA ravi alustamist olema saanud ka suunatud ravi.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „nsccl pembrolizumab plus chemotherapy“, valikukriteeriumiks oli III-faasi avaldatud uuring.

Otsingu tulemusel leiti 1 uuring⁹:

Gandhi L, et al; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005. Epub 2018 Apr 16. PubMed PMID: 29658856.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658856>

Uuring on samuti kantud Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfole.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Põhilised uuringusse kaasamise kriteeriumid olid: metastaatiline mitte-lamerakk NSCLC, patsient ei olnud varem saanud metastaatilise NSCLC tõttu süsteemravi, ning EGFR- või ALK-mutatsioone kasvajakoes ei esinenud.

Uuringust jäeti välja patsiendid - kellel oli autoimmuunhaigus, mis vajas süsteemravi viimase 2

	<p>aasta jooksul; - kellel oli immunosupressiooni vajav haigus; - või kes oli eelnenud 26 nädala jooksul saanud rindkere kiiritusravi doosis üle 30 Gy.</p> <p>Patsiendid randomiseeriti (2:1) saama ühte järgmistest raviskeemidest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg pembrolizumabi koos 500 mg/m² pemetekseediga ja uurija valikul kas tsisplatiiniga 75 mg/m² või karboplatiiniga AUC5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli; seejärel 200 mg pembrolizumabi ja 500 mg/m² pemetekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=410) • Platseebot koos 500 mg/m² pemetekseediga ja uurija valikul kas tsisplatiiniga 75 mg/m² või karboplatiiniga AUC5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli; seejärel platseebot ja 500 mg/m² pemetekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=206) <p>Raviefekti hinnati 6. nädalal ja 12. nädalal ning edaspidi iga 9 nädala järel.</p> <p>616 patsiendi ravieelsed näitajad uuringus KEYNOTE-189 olid: vanuse mediaan 64 aastat (49% 65-aastased või vanemad); 59% meessoost; 94% valged ja 3% aasia päritolu; 43% ECOG sooritusvõime staatus 0 ja 56% ECOG sooritusvõime staatus 1; 31% PD-L1 negatiivsed (TPS < 1%); ning 18% ravieelselt olemasolevate ravitud või mitteravitud peaju metastaasidega.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>200 mg pembrolizumabi koos 500 mg/m² pemetekseediga ja uurija valikul 75 mg/m² tsisplatiiniga või karboplatiiniga AUC 5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli; seejärel 200 mg pembrolizumabi ja 500 mg/m² pemetekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel.</p> <p>Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST 1.1 järgi defineeritud haiguse progressioonini uurija hinnangul, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi manustamine oli lubatud pärast RECIST järgi BICR (<i>Blinded Independent Central Review</i>) korras defineeritud haiguse progressiooni või pärast pemetekseedi katkestamist, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai kliinilist kasu uurija hinnangul.</p> <p>Patsientidel, kes lõpetasid 24 kuud kestnud ravi või</p>

	<p>kellel saavutati täielik ravivastus, oli lubatud pembrolizumabiga ravi taaslustamine haiguse progressiooni korral, sel juhul manustati pembrolizumabi kuni 1 täiendava aasta jooksul.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Platseebot koos 500 mg/m² pemetekseediga ja uuri ja valikul 75 mg/m² tsisplatiiniga või karboplatiiniga AUC 5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsükli; seejärel platseebot ja 500 mg/m² pemetekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel.</p> <p>Patsientidele, kes said platseebot koos kemoteraapiaga ja kellel esines BICR kinnitatud haiguse progressioon, oli võimalus jätkata ravi pembrolizumabi monoteraapiaga.</p> <p>Kokku 67 patsienti platseebo pluss kemoteraapia harus jätkas haiguse progressiooni korral ravi pembrolizumabi monoteraapiaga ning veel 18 patsienti said järgneva ravina immuunravi kontrollpunkti inhibiitoriga.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Publitseeritud andmete jälgimisperiood on 10,5 kuud.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) RECIST 1.1 järgi BICR hinnangul.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Jälgimisajaga 10,5 kuud andmete alusel oli 12 kuu hinnanguline OS pembrolizumabi rühmas kombinatsioonis keemiaraviga 69,2% (95% CI 64,1-73,8) ja keemiaravi rühmas 49,4% (95% CI 42,1-56,2).</p> <p>Uuringu avaldamise hetkel ei olnud OS mediaan pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas veel saavutatud.</p> <p>OS mediaan keemiaravi rühmas oli 11,3 kuud (95% CI 8,7-15,1).</p> <p>OS oli oluliselt pikem pembrolizumabi rühmas kombinatsioonis keemiaraviga haigetel võrreldes ainult keemiaravi saanud haigetega: riski suhtarv 0,49 (95% CI 0,38-0,64), p-väärtus < 0,00001.</p> <p>Paremat OS pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas täheldati kõigis PD-L1 alarühmades. OS riski suhtarv oli pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühma kasuks vastavalt</p> <ul style="list-style-type: none"> - PD-L1 TPS <1% HR=0,59 (95% CI 0,38-0,92) - PD-L1 TPS ≥1% ja <50% HR=0,55 (95% CI 0,34 - 0,9)

	<p>- PD-L1 TPS $\geq 50\%$ HR=0,42 (95% CI 0,26-0,68).</p> <p>Detailsem väljavõtte tulemustest PD-L1 alagruppide lõikes vastavalt toote omaduste kokkuvõttele on toodud allpool taotluse punktis 5.3.</p> <p>PFS mediaan pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas oli 8,8 kuud (95% CI 7,6-9,2). PFS mediaan keemiaravi rühmas oli 4,9 kuud (95% CI 4,7-5,5). Riski suhtarv progressiooni või surma osas oli HR=0,52 (95% CI 0,43-0,64), p-väärtus < 0,001.</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus RECIST 1.1 järgi BICR hinnangul.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>ORR (täielik ja osaline ravivastus) oli 48% (95% CI 43-53) pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas ja 19% (95% CI 14-25) keemiaravi rühmas.</p> <p>Ravivastuse kestuse mediaan oli 11,2 kuud (95% CI 1,1-18) pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas ja 7,8 kuud (95% CI 2,1-16,4) keemiaravi rühmas.</p>

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta																												
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus																												
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus																											
Väga sage ($\geq 1/10$)	<p>Tabelis on toodud sagedasemate (uuringu Keynote 189 publikatsiooni Tabel 2, esinemissagedus $\geq 15\%$ patsientidel vähemalt ühes grupis), kõigi raskusastmete, kõrvaltoimete esinemine.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)</th> <th>Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (n=405)</th> <th>Keemiaravi (n=202)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>iiveldus</td> <td>55,6%</td> <td>52,0%</td> </tr> <tr> <td>aneemia</td> <td>46,2%</td> <td>46,5%</td> </tr> <tr> <td>väsimus</td> <td>40,7%</td> <td>38,1%</td> </tr> <tr> <td>kõhukinnisus</td> <td>34,8%</td> <td>31,7%</td> </tr> <tr> <td>kõhulahtisus</td> <td>30,9%</td> <td>21,3%</td> </tr> <tr> <td>söögiisu langus</td> <td>28,1%</td> <td>30,2%</td> </tr> <tr> <td>neutropeenia</td> <td>27,2%</td> <td>24,3%</td> </tr> <tr> <td>oksendamine</td> <td>24,2%</td> <td>23,3%</td> </tr> </tbody> </table>	Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (n=405)	Keemiaravi (n=202)	iiveldus	55,6%	52,0%	aneemia	46,2%	46,5%	väsimus	40,7%	38,1%	kõhukinnisus	34,8%	31,7%	kõhulahtisus	30,9%	21,3%	söögiisu langus	28,1%	30,2%	neutropeenia	27,2%	24,3%	oksendamine	24,2%	23,3%
Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (n=405)	Keemiaravi (n=202)																										
iiveldus	55,6%	52,0%																										
aneemia	46,2%	46,5%																										
väsimus	40,7%	38,1%																										
kõhukinnisus	34,8%	31,7%																										
kõhulahtisus	30,9%	21,3%																										
söögiisu langus	28,1%	30,2%																										
neutropeenia	27,2%	24,3%																										
oksendamine	24,2%	23,3%																										

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>kõha</td> <td>21,5%</td> <td>28,2%</td> </tr> <tr> <td>hingamispuudulikus</td> <td>21,2%</td> <td>25,7%</td> </tr> <tr> <td>asteenia</td> <td>20,5%</td> <td>24,3%</td> </tr> <tr> <td>lööve</td> <td>20,2%</td> <td>11,4%</td> </tr> <tr> <td>palavik</td> <td>19,5%</td> <td>14,9%</td> </tr> <tr> <td>perifeerne turse</td> <td>19,3%</td> <td>12,9%</td> </tr> <tr> <td>stomatiit</td> <td>2,6%</td> <td>12,0%</td> </tr> <tr> <td>trombotsütopeenia</td> <td>18,0%</td> <td>14,4%</td> </tr> <tr> <td>suurenenud pisaravool</td> <td>17,0%</td> <td>10,9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kõiki kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas 99,8% ja keemiaravi rühmas 99%.</p>	kõha	21,5%	28,2%	hingamispuudulikus	21,2%	25,7%	asteenia	20,5%	24,3%	lööve	20,2%	11,4%	palavik	19,5%	14,9%	perifeerne turse	19,3%	12,9%	stomatiit	2,6%	12,0%	trombotsütopeenia	18,0%	14,4%	suurenenud pisaravool	17,0%	10,9%																					
kõha	21,5%	28,2%																																															
hingamispuudulikus	21,2%	25,7%																																															
asteenia	20,5%	24,3%																																															
lööve	20,2%	11,4%																																															
palavik	19,5%	14,9%																																															
perifeerne turse	19,3%	12,9%																																															
stomatiit	2,6%	12,0%																																															
trombotsütopeenia	18,0%	14,4%																																															
suurenenud pisaravool	17,0%	10,9%																																															
Immuunreaktsioonid – kliiniliselt olulised immuunraviga kaasuda võivad kõrvaltoimed, mis vajavad erilist tähelepanu	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)</th> <th>Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (n=405)</th> <th>Keemiaravi (n=202)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kõik kokku</td> <td>22,7%</td> <td>11,9%</td> </tr> <tr> <td>hüpoteüreoos</td> <td>6,7%</td> <td>2,5%</td> </tr> <tr> <td>pneumoniit</td> <td>4,4%</td> <td>2,5%</td> </tr> <tr> <td>hüperteüreoos</td> <td>4,0%</td> <td>3,0%</td> </tr> <tr> <td>infusioonireaktsioonid</td> <td>2,5%</td> <td>1,0%</td> </tr> <tr> <td>koliit</td> <td>2,2%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>rasked nahareaktsioonid</td> <td>2,0%</td> <td>2,5%</td> </tr> <tr> <td>nefriit</td> <td>1,7%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>hepatiit</td> <td>1,2%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>hüpopüsiit</td> <td>0,7%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>pankreatiit</td> <td>0,7%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>neerupealise puudulikkus</td> <td>0,2%</td> <td>0,5%</td> </tr> <tr> <td>müosiit</td> <td>0,2%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>türeoidiit</td> <td>0,2%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>I tüüpi diabeet</td> <td>0,2%</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelis on toodud kõigi raskusastmete kõrvaltoimete esinemine. Raskeid immuunreaktsioone (raskusastmed 3, 4 ja 5) esines pembrolizumabi rühmas 9,7% ning keemiaravi rühmas 0,7%. Immuunreaktsioonid on väga hästi kirjeldatud kontrollpunkti inhibiitorite toimemehhanismist tulenevad kõrvaltoimed.</p>	Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (n=405)	Keemiaravi (n=202)	kõik kokku	22,7%	11,9%	hüpoteüreoos	6,7%	2,5%	pneumoniit	4,4%	2,5%	hüperteüreoos	4,0%	3,0%	infusioonireaktsioonid	2,5%	1,0%	koliit	2,2%	0%	rasked nahareaktsioonid	2,0%	2,5%	nefriit	1,7%	0%	hepatiit	1,2%	0%	hüpopüsiit	0,7%	0%	pankreatiit	0,7%	0%	neerupealise puudulikkus	0,2%	0,5%	müosiit	0,2%	0%	türeoidiit	0,2%	0%	I tüüpi diabeet	0,2%	0%
Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (n=405)	Keemiaravi (n=202)																																															
kõik kokku	22,7%	11,9%																																															
hüpoteüreoos	6,7%	2,5%																																															
pneumoniit	4,4%	2,5%																																															
hüperteüreoos	4,0%	3,0%																																															
infusioonireaktsioonid	2,5%	1,0%																																															
koliit	2,2%	0%																																															
rasked nahareaktsioonid	2,0%	2,5%																																															
nefriit	1,7%	0%																																															
hepatiit	1,2%	0%																																															
hüpopüsiit	0,7%	0%																																															
pankreatiit	0,7%	0%																																															
neerupealise puudulikkus	0,2%	0,5%																																															
müosiit	0,2%	0%																																															
türeoidiit	0,2%	0%																																															
I tüüpi diabeet	0,2%	0%																																															
Raskeid kõrvaltoimed	<p>Raskeid (3 või kõrgem) kõrvaltoimeid esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas 67,2% ja keemiaravi rühmas 65,8%.</p> <p>Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi kõigi ravimitega 13,8% pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühma patsientidest ning 7,9% keemiaravi rühma patsientidest.</p> <p>Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 6,7% ja keemiaravi grupis 5,9%.</p>																																																

Võimalikud tüsistused	
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	
<p>Iivelduse puhul kasutatakse tavapäraseid iivelduse ja oksendamise vastaseid ravimeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse antihistamiinikume ning vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), glükokortikosteroidi sisaldavat salvi, rasketel juhtudel suukaudseid antibiootikume (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Raskete kõrvaltoimete korral on ravi parenteraalne kõrges annuses glükokortikosteroididega.</p> <p>Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-2 mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentset muud glükokortikosteroidi raskusastmega 2 immuunreaktsiooni puhul suukaudu. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul. ▪ 125 mg metüülprednisolooni parenteraalselt, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2 mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentset muud glükokortikosteroidi. Doosi langetamine mitte kiiremini kui 4 nädala jooksul. 	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</p> <p><i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p>	
<p>Taotletav näidustus on nii FDA kui Euroopa Ravimiameti poolt heaks kiidetud (vastavalt, 2017 ja 2018.a.)</p>	

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega		
<p>5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu</p> <p><i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i></p>		
<p>Alternatiivi liik</p> <p><i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i></p>	<p>Alternatiiv</p> <p><i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i></p>	<p>Lisaelgitus / märkused</p> <p><i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i></p>
<p>Metastaatilise mitte-lamerakk NSCLC esimese rea ravi patsientidel, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone ja kellel kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni</p>	<p>Eesti Haigekassa 2019. teenusnimekirja eelnõu kohaselt planeeritav pembrolizumab monoteeraapia kood.</p>	<p>Täna on ESMO ja NCCN ravijuhises sellele patsiendirühmale pembrolizumab monoteeraapiale antud tugevaim soovitus.</p> <p>Ravimi Keytruda toote</p>

<p>skooriga (TPS) \geq 50%</p> <p>Alternatiiv : pembrolizumab monoravina</p>		<p>omaduste kokkuvõttel on täna selle patsiendigrupi osas välja toodud :</p> <p>„Mittelamerakk NSCLC patsientidel, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on kõrge, tuleb arvesse võtta kõrvaltoimete tekkeriski kombinatsioonravi korral võrreldes pembrolizumabi monoterapiaga ning hinnata kombineeritud ravi kasu/riski suhet iga üksikjuhtumi puhul eraldi (vt lõigud 4.1, 4.4, 4.8 ja 5.1).“</p>
<p>Metastaatilise mitte-lamerakk NSCLC esimese rea ravi patsientidel, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone</p> <p>Alternatiiv : kopsukasvajate kemoterapiakuur 309R</p>	<p>NSCLC 1.rida sisaldab uuringus Keynote 189 võrdlusgrupis kasutatud ravimeid pemetrekseed, tsisplatiin või karboplatiin</p>	<p>Tervishoiuteenuste loetelu: 309R Kopsuvähi kemoterapiakuur - platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemetrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral</p>

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
<p>1. ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>)¹⁰</p>	<p>2018</p>	<p>Keytruda (pembrolizumab) kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinaga sisaldava kemoterapiaga metastaatilise mitte-lamerakk NSCLC esimese rea raviks PD-L1 ekspressioonist sõltumata, heas üldseisundis olevate patsientidele (PS 0-1)</p>	<p>I,A; MCBS 4 (ingl k <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>)</p>
		<p>Alternatiiv PD-L1 TPS \geq50%, heas üldseisundis olevatele patsientidele (PS 0-1) : pembrolizumab monoterapia</p>	<p>I,A; MCBS 5</p>
		<p>Alternatiiv PD-L1 TPS <50% heas üldseisundis olevatele</p>	

		<p>patsientidele (PS 0-1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - kemoterapia (s.h. käsitletud taotluses) - atesolizumab kombinatsioonis keemiaraviga - atesolizumab kombinatsioonis bevatsizumabi, karboplatiini ja paklitakseeliga 	<ul style="list-style-type: none"> - kemoterapia korral on tsisplatiin/pemetr. ja karbopl/pemetr. tõendusmaterjali osas II,A; II,B. Ühegi kemoterapia osas ei ole MCBS välja toodud. Juhis toob välja sellel grupil anti-PD-(L)1 kombinatsiooni eelistatuse võrreldes kemoterapiaga - atesolizumab kombinatsioonis keemiaraviga (I, B, MCBS hinnang puudub) - atesolizumab kombinatsioonis bevatsizumabi, karboplatiini ja paklitakseeliga (I, A, MCBS hinnang puudub)
2. NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>) ¹¹	Versioon 1.2019 – 19/okt/2018	Taotletav teenus : Keytruda (pembrolizumab) kombinatsioonis keemiaraviga PD-L1 TPS $\geq 50\%$, heas üldseisundis olevatele patsientidele (PS 0-1)	kategooria 1, (lisainfo - antud grupil on eelistatud alternatiivina välja toodud pembrolizumabi monoterapia).
		Alternatiiv PD-L1 TPS $\geq 50\%$: pembrolizumab monoterapia seisundis PS 0-2 olevatele patsientidele.	kategooria 1 eelistatud
		Taotletav teenus : Keytruda (pembrolizumab) kombinatsioonis keemiaraviga PD-L1 TPS $< 50\%$, heas üldseisundis olevate patsientidele (PS 0-1)	kategooria 1 juhistes eelistatud staatusega võrreldes all toodud alternatiividega
		Alternatiiv PD-L1 TPS $< 50\%$ heas üldseisundis olevate patsientidele (PS 0-1): Kui puuduvad vastunäidustused pembrolizumabi või	Kui puuduvad vastunäidustused pembrolizumab või

		<p>atesolizumabi lisamiseks</p> <ul style="list-style-type: none"> - atesolizumab kombinatsioonis karboplatiini, paklitakseeli ja bevatsizumabiga. <p>Kui pembrolizumab või atesolizumab lisamine on vastunäidustatud.</p> <ul style="list-style-type: none"> - keemiaravi kombinatsioonid (s.h. kombinatsioonid bevatsizumabiga), mida siin täies mahus ei kirjeldata. 	<p>atesolizumabi lisamiseks</p> <ul style="list-style-type: none"> - atesolizumab kombinatsioonis karboplatiini, paklitakseeli ja bevatsizumabiga (kategooria 1) <p>Kui pembrolizumabi või atesolizumabi lisamine on vastunäidustatud</p> <ul style="list-style-type: none"> - keemiaravi kombinatsioonid (s.h. bevatsizumabiga) kategooria 1, välja arvatud bevatsizumabi ja pemetrekseedi sisaldavad kombinatsioonid (kategooria 2A)
--	--	---	--

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Keytruda (pembrolizumab) on taotletaval patsiendigrupil näidanud kliinilises uuringus Keynote 189¹¹ statistiliselt ja kliiniliselt olulist efektiivsust ja ohutust, ning näidustus on heaks kiidetud nii FDA kui Euroopa Ravimiameti poolt 2018.a.

Efektiivsus võrrelduna alternatiiviga

Jälgimisajaga 10,5 kuud andmete alusel oli 12 kuu hinnanguline OS pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas 69,2% (95% CI 64,1-73,8) ja keemiaravi rühmas 49,4% (95% CI 42,1-56,2).

Uuringu avaldamise hetkel ei olnud OS mediaan pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas veel saavutatud.

OS mediaan keemiaravi rühmas oli 11,3 kuud (CI 8,7-15,1).

OS oli oluliselt pikem pembrolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga haigetel võrreldes keemiaravi saanud haigetega: riski suhtarv 0,49 (95% CI 0,38-0,64), p-väärtus < 0,00001.

Uuringu Keynote 189¹¹ näidati paremat OS kõigis analüüsitud PD-L1 TPS alagruppides. Samas uuringus näidati samuti PFS paranemist PD-L1 TPS 1 kuni 49% ja TPS \geq 50% alagruppides. Väljavõtte kinnitatud toote omaduste kokkuvõtetest¹³ :

Uuringus KEYNOTE-189 viidi läbi analüüs patsientidel, kelle PD-L1 TPS oli < 1% [pembrolizumabi kombinatsioon: n=127 (31%) vs. kemoterapia: n=63 (31%)], TPS oli 1...49% [pembrolizumabi kombinatsioon: n=128 (31%) vs. kemoterapia: n=58 (28%)] või ≥ 50% [pembrolizumabi kombinatsioon: n=132 (32%) vs. kemoterapia: n=70 (34%)] (vt tabel 12).

Tabel 12: Efektiivsustulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus KEYNOTE-189

Tulemusnäitaja	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoterapia	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoterapia	Pembrolizumabi kombinatsioon-ravi	Kemoterapia
	TPS < 1%		TPS 1 kuni 49%		TPS ≥ 50%	
OS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,59 (0,38; 0,92)		0,55 (0,34; 0,90)		0,42 (0,26; 0,68)	
PFS riskitiheduste suhe* (95% CI)	0,75 (0,53; 1,05)		0,55 (0,37; 0,81)		0,36 (0,25; 0,52)	
ORR (%)	32%	14%	48%	21%	61%	23%

* Riskitiheduste suhe (pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes kemoterapiaga) põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil

Kõrvaltoimed võrreldes alternatiiviga

Kõiki kõrvaltoimeid (kõik raskusastmed kokku) esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas 99,8% ja keemiaravi rühmas 99%.

Raskeid (3 või kõrgem) kõrvaltoimeid esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas 67,2% ja keemiaravi rühmas 65,8%.

Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi kõigi ravimitega 13,8% pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühma patsientidest ning 7,9% keemiaravi rühma patsientidest.

Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas 6,7% ja keemiaravi rühmas 5,9%.

Elukvaliteet

Uuringu Keynote 189 käigus kogutud elukvaliteedi andmed on avaldatud konverentsiettekande vormis ASCO 2018 konverentsil¹⁵. ESMO ravijuhis viitab samuti samadele andmetele. ESMO ravijuhises toodud MCBS hinnangus (Tabel 5) on kokkuvõtlikult välja toodud paranenud elukvaliteet ja hilisem haige seisundi halvenemine (*improved QoL with delayed deterioration*).

Ravijuhised

Keytruda (pembrolizumab) taotletud näidustus on ESMO ravijuhistes, PD-L1 ekspressioonist sõltumata, heas üldseisundis olevatele patsientidele (PS 0-1) soovitatud tõendustasemega I,A; MCBS 4. Keytruda (pembrolizumab) monoterapia on samal patsiendigrupil, PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) ≥ 50% alagrupis, soovitatud tõendustasemega I,A; MCBS 5.

Keytruda (pembrolizumab) taotletud näidustus on NCCN ravijuhistes,

- PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) < 50% heas üldseisundis olevatel patsientidel (PS0-1) alagrupis, tõendustasemega 1 kategooria, eelistatud.
- PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) ≥ 50% alagrupis soovitatud tõendustasemega 1 kategooria (selles patsiendigrupil on juhise poolt eelistatud raviks pembrolizumab monoterapia, samuti kategooria 1).

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
<p>6.1 Teenuse osutamise kirjeldus <i>Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.</i></p>	
<p>Teenust saab osutada selleks ettenähtud onkoloogia osakonnas (statsionaarne, ambulatoorne), kus on olemas kõik teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (infusioonipumbad, on tagatud tüsistuste ravi, II ja III astme intensiivravi teenuse võimalus, tsentraalne ravimite lahustamise keskus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord).</p> <p>Pembrolisumabi manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul fikseeritud doosis 200 mg.</p>	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? Loetleda sobivad variandid.</p>	<p>Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses.</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).</p>
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	<p>Konkreetsed juhiseid ei ole.</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p>	
<p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on</i></p>	

vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

Teenuseosutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Kopsuvähi ravis ei ole vastavat teenust Eestis osutatud (v.a. kliiniliste uuringute raames).
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Pembrolisumaabi manustatakse 1 kord iga kolme nädala järel.	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	Uute patsientide arv PD-L1 TPS < 1%: 36 patsienti PD-L1 TPS >= 1% ja <50%: 48 patsienti PD-L1 TPS >= 50%: 36 patsienti	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad mudeldatud andmed.	Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad mudeldatud andmed.
2. aasta	Uute patsientide arv Sama kui 1 aasta. Jätkavad patsiendid Eeldame lihtsustatult, et 30% patsientidest jätkab eelmisel aastal	Sama	Sama

	alustatud ravi		
3. aasta	Uute patsientide arv Sama kui 1 aasta. Jätkavad patsiendid Eeldame lihtsustatult, et 30% patsientidest jätkab eelmisel aastal alustatud ravi	Sama	Sama
4. aasta	Uute patsientide arv Sama kui 1 aasta. Jätkavad patsiendid Eeldame lihtsustatult, et 30% patsientidest jätkab eelmisel aastal alustatud ravi	Sama	Sama

9.3 Prognooosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Eestis diagnoositi 2015 aastal 799 esmast kopsuvähi juhtu, 2011-2015 aastal oli keskmiselt 816 esmasjuhtu².

Eesti vähiregistri andmetel¹², moodustas mitte-lamerakk NSCLC kõigist esmaselt diagnoositud kopsuvähi juhtudest ajaperioodil 2010-14 meestel 42% ja naistel 65% (keskmine meestel ja naistel 48%).

$800 * 50\% = 400$ mitte-lamerakk patsienti.

Hinnanguliselt kuni 50% nendest patsientidest saab levinud haiguse tõttu keemiaravi (sh algselt metastaatilised või retsidiveerunud pärast kuratiivset kirurgilist ravi või keemia-kiiritusravi).

I valiku keemiaravi patsientidest ligikaudu 10%-l võib esineda kasvajakoes EGFR mutatsioon (ca 25-30 patsienti) ning 4%-l ALK translokatsioon (ca 5-10 patsienti).

Seega sobiksid esmaseks süsteemraviks aastas ligikaudu 160 patsienti.

Nendest patsientidest 50-75% võiksid ravi alustamisel olla heas üldseisundis (ECOG 0 või 1). Eeldame siin arvutustes konservatiivselt 75% (juhul kui eeldame, et heas üldseisundis patsientide arv, kes taluks pembrolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga on pigem 50%, siis oleks patsientide arv kolmandiku võrra väiksem.)

$160 * 75\% = 120$ mitte-lamerakk patsienti IV staadiumis, kes on EGFR- ja ALK-negatiivsed, ning kes saavad I valiku ravi ja kes ravi alustades on eeldatavalt heas üldseisundis.

PD-L1 testimine

- Tuginedes Keytruda lõpetatud NSCLC patsientide uuringute koondanalüüsile¹⁴, eeldame, et ravinaiivsete patsientide jaotus on PD-L1 TPS skoori järgi :

PD-L1 TPS < 1% : 30% patsientidest

PD-L1 TPS >= 1% ja <50% : 40% patsientidest

PD-L1 TPS >= 50% : 30% patsientidest

Ülaltoodud PD-L1 TPS jaotust kasutades saame arvutada 120 levinud mitte-lamerakk NSCLC patsiendi (EGFR- ja ALK- negatiivsed, ning kes saavad I valiku ravi ja kes ravi alustades on eeldatavalt heas üldseisundis), arvu jaotuse vastavalt PD-L1 TPS skoorile :

PD-L1 TPS < 1%: 36 patsienti

PD-L1 TPS ≥ 1% ja <50%: 48 patsienti

PD-L1 TPS ≥ 50%: 36 patsienti

Avaldatud 10,5 kuu pikkuse jälgimisajaga andmete kohaselt sai jätkuvalt algselt määratud ravi veel 33,8% pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupi patsientidest ja 17,8% keemiaravi grupi patsientidest.

Selle alusel eeldame siinkohal lihtsustatult, et kuni 30% patsientidest jätkab ravi järgmisel aastal.

Lisamärkus patsientide arvu osas :

Ülal toodud patsientide arv võib-olla kuni kolmandiku võrra ülehinnang. Seda sellepärast, et / Eesti Vähiregistri andmetel¹² oli 2010-2014.a. 37% patsientidest 75 aastased või vanemad.

/ Ravimi Keytruda (pembrolizumab) toote omaduste kokkuvõttel on taotletava näidustuse kontekstis välja toodud :

Pembrolizumabi kasutamine kombinatsioonis kemoterapiaga NSCLC patsientide esimese rea raviks

Üldiselt on kõrvaltoimete esinemissagedus pembrolizumabi kombinatsioonravi korral olnud suurem kui pembrolizumabi monoterapiaga või ainult kemoterapiaga, mis peegeldab iga komponendi soodustavat mõju (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Puudub pembrolizumabi ohutuse vahetu võrdlus kasutamisel monoterapiaga või kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava kemoterapiaga.

≥ 75-aastaste patsientide kohta on vähe ohutuse ja efektiivsuse andmeid. ≥ 75-aastaste patsientide puhul tuleb pembrolizumabi kombinatsioonravi kasutada ettevaatusega, pärast võimaliku kasu/riski suhte hoolikat hindamist iga üksikjuhtumi puhul eraldi (vt lõik 5.1).

Rahvusvahelistele ravijuhistele tuginedes võiksid mitte-lamerakk NSCLC PD-L1≥50% patsiendid eelistatult saada pembrolizumab monoterapiat.

Tuginedes erinevate kontrollpunkti inhibiitoritega – pembrolizumab, nivolumab, atesolizumab, tehtud kliinilistele uuringutele saavad immuunravist kõige rohkem kasu patsiendid, kelle kasvajakoes on PD-L1 ekspresseeritud, ehk vähemalt ≥1%. Seega saaksid kombinatsioonravist, pembrolizumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinat sisaldava kemoterapiaga, kõige rohkem kasu patsiendid, kelle PD-L1 tase on 1%-49%.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>60% raviarvetest</i>
<i>Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>1-5% raviarvetest</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>40% raviarvetest</i>

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmetega

loeteluga ning mõju töövõimetusele	
<p>10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419</p> <p>Teenusele lisandub biomarkeri immuno-histokeemiline analüüs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823, ▪ Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804. <p>Biomarkeri analüüs viiakse läbi valideeritud ning heaks kiidetud testiga.</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Samad teenused</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Lisanduks koodile 309R „kopsukasvajate kemoteraapiakuur“</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>Teenuse puhul ei lisandu uusi ravijuhte, sest haigetele tehakse keemiaravi koos immuunravi.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada</i></p>	<p>-</p>

<i>sellekohane selgitus.</i>	
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u> <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	-
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Taotletava teenuse puhul võib eeldada töövõimetuse väiksemat kestust (kui isik käib vaatamata diagnoosile ja ravile tööl). Põhjuseks taotletava ravi suurem efektiivsus.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole võimalik hinnata.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Hinnatakse eraldi.

Küsimuste korral seoses kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude ning ravimi hinna ja/või võimaliku riskijagamise skeemi kohta palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole:

Andres Mürsepp,

Merck Sharp & Dohme OÜ

A.H,Tammsaare tee 47,

Tallinn 11316

email: andres_muursepp@merck.com

tel : 50 99 207

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

<i>ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i>		
Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloahoidja esindaja poolt.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Taotletud näidustus on registreeritud 2018.a. augustis ja kulutõhususe hindamised ei ole veel avaldatud.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>		Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses), ravi vajavad patsiendid on selgelt defineeritud. Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks oleks vaja teenuse kirjelduses täpsustada näidustust ja tuua ära juhistes soovitatud patsientide üldseisundi tasemed.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise		Puudub.

tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks oleks vaja teenuse kirjelduses täpsustada näidustust ja tuua ära juhistes soovitatud patsientide üldseisundi tasemed.	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.

1. Rahvusvaheline vähistatistika GLOBOCAN 2018
<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. Vähihaigestumus Eestis 2015
Tervise Arengu Instituut / Eesti Vähiregister
http://www.tai.ee/images/Vähihaigestumus_Eestis_2015.pdf
3. Cetin K, Ettinger DS, Hei YJ, O'Malley CD. Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Clin Epidemiol. 2011;3:139-48. doi:10.2147/CLEP.S17191. Epub 2011 Apr 28. PubMed PMID: 21607015; PubMed Central PMCID: PMC3096514.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096514/>
4. Valitud vähipaikmete ühe ja viie aasta suhteline elulemus koos 95% usaldusintervalliga (UI) leviku järgi, Eesti 2005–2009
Tervise Arengu Instituut / Eesti Vähiregister
http://www.tai.ee/images/PDF/Registrid/Elulemuse_tabel_3.pdf
5. American Cancer Society 2013: NSCLC,
<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2013.html>
6. National Cancer Institute 2012, <https://www.cancer.gov/news-events/press-releases/2012>.

7. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. *J Thorac Oncol.* 2010 Jan;5(1):29-33. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c5920c. PubMed PMID: 19952801.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952801>
8. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
9. Gandhi L, et al; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005. Epub 2018 Apr 16. PubMed PMID: 29658856.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658856>
10. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275. PubMed PMID: 30285222.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285222>
11. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ravijuhised.
NCCN Guidelines Version 1.2019 October 19, 2018. Non-Small Cell Lung Cancer
<https://www.nccn.org/>
12. Aareleid T, Zimmermann ML, Baburin A, Innos K. Divergent trends in lung cancer incidence by gender, age and histological type in Estonia: a nationwide population-based study. *BMC Cancer.* 2017 Aug 30;17(1):596. doi:10.1186/s12885-017-3605-x. PubMed PMID: 28854969; PubMed Central PMCID: PMC5577806.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28854969>
13. Keytruda 100mg kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte (alla laetud Euroopa Komisjoni ravimiregistri lehelt <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm> 7.november 2018).
14. Aggarwal, C., et al., Prevalence of PD-L1 Expression in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Screened for Enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. *Ann Oncol*, 2016. 27(Suppl): p. 1060P.
Poster on lisatud taotlusele
15. ASCO 2018 poster ettekanne
Garassino MC et al. Health-Related Quality of Life in the KEYNOTE-189 Study of Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Metastatic NSCLC.
<https://meetinglibrary.asco.org/record/160786/abstract>

Taotluse esitamise kuupäev

14.11.2018

<p>Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p>Dr Kersti Oselin, onkoloog, PERH Eesti Onkoterapia Ühing, juhatuse liige</p>
<p>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	